

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N°

723

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FLAISLER (Albert)

Né le 25 Octobre 1913, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANÉMIE

OBSERVÉE

AU COURS D'UN TRAITEMENT BARBITURIQUE
DE LONGUE DURÉE CHEZ DES ÉPILEPTIQUES

Président de Thèse : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1940

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
FLAISLER (Albert)

Né le 25 Octobre 1913, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANÉMIE
OBSERVÉE
AU COURS D'UN TRAITEMENT BARBITURIQUE
DE LONGUE DURÉE CHEZ DES ÉPILEPTIQUES

Président de Thèse : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

Le Doyen TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphi-
 litiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryncologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte
 Clinique cardiologique
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-Sociale

ROUVIÈRE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 ROBERT DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LEVY-VALENSI.
 HENRI BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 FIESSINGER.
 LOEPPER
 RATHERY.
 LEREBOUTLET.
 NOBECOURT.



LAIGNEL-LAVASTINE

GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO
 GOSSET
 GREGOIRE
 JENORMANT.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.

OMBREDANNE.
 HARVIER.
 LEMATRE.
 PIERRE DUVAL.
 M. VILLARET.
 FROISIER.

MATHIEU.
 LAUBRY.
 CLOVIS VINCENT.
 N...

HAZARD.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIÉ.
 VERNE.

Professeurs sans chaire

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale..... BARIETY.
 Pathologie médicale BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Pathologie médicale..... BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Co-rhino-laryngologie .. HALPHEN.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.
 Obstétrique LANTUEJOL.
 Pathologie médicale LAROCHE GUY.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale..... LE LONG.
 Pathologie expérimentale LEMARIE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUE.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Pathologie chirurgicale.. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT-DUTAILLIS.
 Médecine légale..... PIÉDELÈVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÉNÉQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOT H.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUENIOT.
 Pathologie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.

Pathologie chirurgicale .. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.
ALAJOUANINE.	} Clinique médica	BASSET.
AUBERTIN.		BROCQ.
BRULÉ.		CADENAT.
CHABROL.		GATELLIER.
DONZELOT.		MOURE.
DUVOIR.		QUENU.
LIAN.		VELTER.
PASTEUR-VALLERY- RADOT.		
SEZARY.		

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Témoignage de mon affection
et de ma profonde reconnaissance.*

A MON FRERE

A MES SŒURS

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR[®] BINET

Professeur de Physiologie
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Que nous remercions d'avoir
bien voulu accepter la prési-
dence de cette thèse.*

AU DOCTEUR MAILLARD

A MADemoisELLE LE DOCTEUR JAMMET

*Qui ont bien voulu nous ins-
pirer ce travail.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR SAUVE

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTIER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR LAMY

Médecin de la Consultation Hôpital Herold

MONSIEUR LE DOCTEUR SEGUY

Accoucheur des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR SIDI

I

Un progrès considérable des thérapeutiques de l'épilepsie a été réalisé le jour où a été introduite la thérapeutique symptomatique par les dérivés de la phényléthylmalonylurée.

Il ne s'agit pas, en effet, d'une thérapeutique spécifique, leur action étant essentiellement celle d'un dépresseur des zones psycho-motrices du cerveau.

On relève ainsi, en ne citant que les plus usuels dans la très longue liste des barbituriques :

le VÉRONAL

le GARDÉNAL

le RUTONAL

secondairement : le Proponal, le Soneryl, l'Isonal, le Prominal, l'Amytal, le Somnifène, l'Allonal.

Malheureusement leurs avantages incontestables ne vont pas de paire avec une innocuité absolue. Nous insisterons sur deux de ces dérivés, communément employés dans nos observations citées plus loin :

1° *le Gardénal* ou phényléthylmalonylurée

la dose usuelle est de 0,05 à 0,20

la dose maxima de 0,40 en une fois

de 0,80 par 24 heures.

Dose fixe à 1 gr. 50 la dose minima mortelle, cependant toutes les variations sont possible, outre la susceptibilité individuelle, il faut tenir compte, comme nous le signalons plus loin, de l'état des fonctions hépato-rénales.

2° le *Rutonal* ou phénylméthylmalonylurée, les doses habituelles sont le double de celles du Gardénal.

Comme tous les dérivés de la phényléthylmalonylurée sont des toxiques pour les cellules du système nerveux central, du fait de leur accumulation par leur emploi continu, il était parfaitement évident qu'on devait assister en pratique journalière à des accidents d'ordre différent :

1° PHÉNOMÈNES D'INTOLÉRANCE

Ces phénomènes d'intolérance se traduisent par une toxidermie, ce sont les érythèmes barbituriques pseudo-infectieux, que l'on observe le plus souvent avec le *Rutonal* (p. m. m.). Il s'agit bien, en effet, d'une intolérance, car :

a) l'apparition peut être précoce, chez un sujet en quelque sorte « sensibilisé » au médicament.

Elle peut être tardive : MAILLARD a observé une éruption après 5 ans de traitement barbiturique.

b) la dose du médicament n'est pas en rapport avec l'apparition ou l'intensité de l'éruption.

Quoiqu'il en soit la pathogénie en reste encore très obscure, ces accidents semblent s'apparenter aux

érythèmes toxi-alimentaires ou chimio-thérapeutiques et selon notre Maître TZANCK elle relève de la notion du terrain.

2° LE BARBITURISME CHRONIQUE

a) Petits accidents survenant à la suite de l'absorption de doses minimales de dérivés barbituriques.

Au cours du traitement de l'épilepsie par les doses habituelles, peuvent survenir des accidents d'intoxication légère, la plupart sans aucune gravité.

Nous les passerons rapidement en revue :

- la somnolence plus ou moins marquée ;
- l'ivresse barbiturique, avec état euphorique ;
- les myalgies ;
- les arthralgies ne cédant à aucun analgésique, réapparaissant à chaque reprise du traitement, pouvant même constituer une contre-indication thérapeutique ;
- le rhumatisme gardénalique de BÉRIEL et BARBIER ;

— des troubles généraux : asthénie, malaise,

A côté on a décrit des troubles neurologiques très variés (PASSA) :

— le nystagmus pouvant s'accompagner différemment de :

- ptosis, diplopie, polyopie, sans dischromatopsie ;
- troubles de l'ouïe ;
- troubles de la parole, « dysarthrie » ;

— troubles de la série vestibulo- cerebelleuse :

vertiges, incertitude de la marche, chute, maladresse des mouvements, adiadococinésie, des hémiplegies transitoires, des polynévrites.

— troubles génitaux.

L'atteinte hépato-rénale due à l'action particulièrement agressive des dérivés barbituriques sur les cellules hépatiques et rénales, se traduisant cliniquement par :

— présence de sels et pigments biliaires dans les urines ;

— glycosurie ;

— oligurie ;

plus rarement : de l'albuminurie, de la cylindrurie.

L'anorexie, l'épigastralgie, la diarrhée ou la constipation traduisent la participation digestive.

Les palpitations, les tendances syncopales, les angoisses précordiales, l'acrocyanose avec refroidissement des extrémités traduisent le déséquilibre circulatoire.

b) LAIGNEL-LAVASTINE et D'HEUCQUEVILLE ont signalé également une forme spéciale de barbiturisme chronique qu'ils ont appelé « le barbiturisme d'asile et d'hôpital » dont le signe essentiel est une modification du caractère, donc à prédominance psychopathique.

c) Toutefois, en dehors de ces accidents classiques, MAILLARD et JAMMET ont observé des anémies au cours de traitements de longue durée par le Gardénal (phényléthylmalonylurée) et le Rutonal (phénylméthylmalonylurée) chez des épileptiques.

Etant donné la rareté des observations sur l'état hématologique au cours du traitement par les barbituriques, nous avons pensé nous attacher plus particulièrement à cette forme spéciale du barbiturisme chronique.

MAILLARD et JAMMET ayant constaté chez deux épileptiques traités depuis longtemps par les dérivés barbituriques, l'apparition d'une anémie importante survenue sans cause apparente, ont examiné le sang d'un certain nombre de malades soumis depuis plusieurs années, à des doses élevées de Gardénal et de Rutional.

Cette étude, qui a porté sur les 15 cas d'épilepsie rapportés ci-dessous, nous a permis de constater, chez 8 d'entre eux, une diminution plus ou moins importante du nombre de leurs globules rouges, avec quelques autres particularités, que nous signalons en même temps ; chez 3 d'entre eux on a même observé une chute de globules rouges au-dessous de 3 millions.

Ce n'est que frappé par la pâleur, s'installant progressivement, en quelques semaines, avec asthénie rapide et profonde chez 2 de ces malades, que l'on a été amené à pratiquer ces examens hématologiques.

Dans quelques unes des observations que nous rapportons, ce n'est que cet examen seul qui a permis de déceler une anémie restée latente.

OBSERVATIONS

1^{re} OBSERVATION

Mlle P. avait reçu en 1928 et 1929, pendant 18 mois environ, 0 gr. 10 de gardénal par jour. Elle avait cessé tout traitement pendant 5 ans, puis avait pris d'octobre 1934 à juin 1935 0 gr. 20, puis 0 gr. 15 de gardénal.

Le 15 juin 1935, frappé de sa pâleur et de la fatigue qu'elle accusait depuis quelques semaines, on pratique un examen du sang :

globules rouges	2.060.000 (anisocytose).
hémoglobine	40 %
globules blancs	7.600
polynucléaires neutrophiles.	60 %
monocytes	11 %
moyens mononucléaires ...	10 %
lymphocytes	19 %

La malade est alors soumise au traitement de WHIPPLE, on diminue la dose de gardénal et l'on assiste à une amélioration rapide. Le 22 octobre 1935 l'état général est redevenu normal et l'examen du sang donne :

globules rouges	4.820.000
hémoglobine	90 %
globules blancs	10.600
polynucléaires neutrophiles	62 %
éosinophiles	5 %
grands mononucléaires	5 %
moyens mononucléaires	18 %
lymphocytes	5 %

2^e OBSERVATION

Ha... a reçu depuis 1933, 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de gardénal, puis 0 gr. 40 à 0 gr. 90 de rutonal.

En septembre 1935, il se plaint d'une fatigue extrême. On remarque sa pâleur depuis quelques semaines, et on pratique un examen du sang.

Globules rouges	1.580.000
-----------------------	-----------

Pas d'hématies nucléées.

Forte anisocytose.

Hémoglobine	20 %
Globules blancs	10.600
Polynucléaires neutrophiles	69 %
Eosinophiles	3 %
Monocytes	6 %
Moyens mononucléaires	6 %
Lymphocytes	4 %
Myélocytes neutrophiles	7 %
Métamyélocytes	4 %

Le malade est traité d'abord par ingestion de foie

de veau, puis par un extrait de foie de veau. On supprime le rutonal, qui est remplacé par une faible dose de gardénal (0 gr. 10), et rapidement l'état général s'améliore, en même temps que le taux des globules rouges s'élève pour atteindre :

En octobre	3.020.000
En novembre	3.650.000
A la fin de décembre	4.800.000

3^e OBSERVATION

Ry... prenait, depuis 1927, 0 gr. 35 à 0 gr. 45 de gardénal ou 0 gr. 80 de rutonal, sans présenter aucun signe apparent d'anémie.

L'examen du sang a donné, le 24 novembre 1935, les résultats suivants :

Globules rouges	2.900.000
Hémoglobine	70 %
Globules blancs	6.000
Polynucléaires neutrophiles	62 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Grands mononucléaires	0
Moyens mononucléaires	7 %
Lymphocytes	29 %

Les 5 observations suivantes ont montré une anémie moins prononcée avec un taux de G. R. compris entre 3 et 4 millions.

4^e OBSERVATION

Vig... a reçu, de mai 1933 à mai 1934, 0 gr. 20 de gardénal, et depuis mai 1934 0 gr. 40 à 0 gr. 50 de gardénal.

26 novembre 1935.

Globules rouges	3.140.000
Hémoglobine	90 %
Globules blancs	10.200
Polynucléaires neutrophiles	51 %
— éosinophiles	3 %
Métamyélocytes	1 %
Grands mononucléaires	8 %
Moyens mononucléaires	17 %
Lymphocytes	20 %

5^e OBSERVATION

Per... 0 gr. 30 à 0 gr. 60 de gardénal depuis 1930, le gardénal ayant été remplacé pendant quelques mois, en 1930, par 0 gr. 60 à 1 gramme de rutonal.

26 novembre 1935.

Globules rouges	3.370.000
Hémoglobine	90 %
Globules blancs	9.400
Polynucléaires neutrophiles	58 %
— éosinophiles	2 %
Métamyélocytes	1 %
Grands mononucléaires	2 %
Moyens mononucléaires	18 %
Lymphocytes	19 %

6° OBSERVATION

Vio... 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de gardénal depuis 1931.

3 décembre 1935.

Globules rouges	3.540.000
Hémoglobine	80 %
Globules blancs	4.600
Polynucléaires neutrophiles	57 %
— éosinophiles	3 %
Métamyélocytes	2 %
Grands Mononucléaires	9 %
Moyens Mononucléaires	11 %
Lymphocytes	18 %

7° OBSERVATION

Mich... 0 gr. 40 à 0 gr. 60 de gardénal depuis 1931, sauf en juillet et en août 1935, période pendant laquelle il a reçu 0 gr. 40 à 1 gramme de rutonal.

26 novembre 1935.

Globules rouges	3.860.000
Hémoglobine	90 %
Globules blancs	7.400
Polynucléaires neutrophiles	70 %
Métamyélocytes	2 %
Grands Mononucléaires	4 %
Moyens Mononucléaires	8 %
Lymphocytes	16 %

8° OBSERVATION

Rau... 1 gramme à 1 gr. 10 de rutonal depuis plusieurs années.

3 décembre 1935.

Globules rouges	3.885.000
Hémoglobine	69 %
Globules blancs	7.600
Polynucléaires neutrophiles	47 %
— éosinophiles	5 %
Métamyélocytes	1 %
Grands Mononucléaires	1 %
Moyens Mononucléaires	13 %
Lymphocytes	30 %

Dans les trois observations suivantes on n'a constaté qu'une diminution légère du nombre des globules rouges.

9° OBSERVATION

Dur... a reçu, de février à juillet 1935, de 0 gr. 80 à 1 gr. 10 de rutonal, et depuis cette date de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 de gardénal.

3 décembre 1935.

Globules rouges	4.335.000
Hémoglobine	90 %
Globules blancs	11.400
Polynucléaires neutrophiles	64 %

Métamyélocytes	2 %
Grands Mononucléaires	4 %
Moyens mononucléaires	16 %
Lymphocytes	14 %

10^e OBSERVATION

Cur... 0 gr. 20 à 0 gr. 30 de gardénal de 1930 à 1933
et 0 gr. 30 à 0 gr. 40 depuis cette date.

10 décembre 1935.

Globules rouges	4.460.000
Hémoglobine	90 %
Globules blancs	5.900
Polynucléaires neutrophiles	59 %
— éosinophiles	4 %
Métamyélocytes	9 %
Grands Mononucléaires	3 %
Moyens Mononucléaires	14 %
Lymphocytes	11 %

11^e OBSERVATION

Mor... 0 gr. 40 à 0 gr. 50 de gardénal depuis 1927.

3 décembre 1935.

Globules rouges	4.650.000
Hémoglobine	80 %
Globules blancs	8.050
Polynucléaires neutrophiles	64 %
— éosinophiles	1 %

Métamyélocytes	7 %
Grands Mononucléaires	2 %
Moyens Mononucléaires	9 %
Lymphocytes	17 %

Enfin signalons que chez 4 autres malades traités également depuis plusieurs années par des doses élevées de gardénal et rutonal, l'examen du sang a donné des chiffres normaux :

EN... 0 gr. 35 à 0 gr. 60 de rutonal depuis 1932.

MA... 0 gr. 30 à 0 gr. 60 de gardénal, de 1928 à 1932,
et 1 gr. à 1 gr. 20 de rutonal depuis 1933.

VER... 0 gr. 40 à 0 gr. 60 de gardénal depuis 1933.

GRI... 1 gr. à 1 gr. 20 de rutonal, de 1926 à 1934, et
0 gr 50 à 0 gr. 60 de gardénal depuis 1934.

Ces quelques observations montrent l'existence, relativement assez fréquente, chez des épileptiques soumis à un traitement barbiturique intense et prolongé de syndromes anémiques le plus souvent latents et découverts seulement par un examen systématique de la formule sanguine, de gravité variable. Ces troubles cèdent rapidement si, en même temps, on diminue les doses et on traite les malades par la méthode de WHIPPLE.

Les caractères de ces anémies demanderaient à être précisés, mais il nous a paru utile de mettre en évidence cette complication possible du traitement de l'épilepsie par la méthode clinique actuelle.

Décelée à temps, elle ne semble pas *devoir comporter de contre-indication formelle.

Intéressant également serait de préciser le rôle joué dans l'apparition de ces syndromes anémiques, par les divers éléments dérivés de la phényléthyl-malonylurée utilisés dans le traitement de l'épilepsie.

Nous pourrions rapprocher ces anémies de celles observées au cours des traitements benzoïques ou des intoxications benzoïques. Il est vraisemblable qu'il y a lieu d'incriminer le radical phényl ; s'il augmente la toxicité du produit qui le contient, il est indispensable, tous les auteurs sont d'accord, d'attribuer à sa présence une action nettement antiépileptique. Le laboratoire seul nous permettrait sans doute de préciser ce point important, de vérifier son action toxique sur les éléments de la lignée granulocytaire, d'affirmer pour reprendre le terme de notre Maître Maurice LAMY, de l'existence d'une « myélotoxicose » lente, curable, d'où nécessité de pratiquer un examen systématique sanguin au cours d'un traitement barbiturique de longue durée chez un épileptique.

CONCLUSIONS

1° — De toutes les thérapeutiques symptomatiques de l'épilepsie, celle faisant appel aux dérivés barbituriques semble la plus efficace, et donne pour les traitements ambulatoires, les résultats les plus constants et les plus socialement utiles.

2° — L'ingestion régulière de doses minimales de dérivés barbituriques peut provoquer, soit par réaction d'intolérance, soit par imprégnation du système nerveux central, des accidents de barbiturisme chronique de différents ordres.

3° — Une anémie barbiturique, dont les cas sont relativement fréquents, est cependant possible. Elle est du type agranulocytaire, et se rapproche des anémies consécutives aux intoxications par le benzol et ses dérivés.

4° — La thérapeutique spécifique de l'anémie du barbiturisme chronique médicamenteux est réalisée par la méthode de WHIPPLE.

5° — Des tests de sensibilité individuelle devraient précéder la mise en œuvre du traitement de l'épilepsie par les dérivés barbituriques.

6° — Un examen hématologique des malades traités par les dérivés barbituriques devrait être pratiqué systématiquement en cours de traitement.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

INTOXICATION GARDÉNAL

- ABEL et KISSEL. — Intoxication par le gardénal (*Sté de Méd. de Nancy*. Sce 8 mai 1934 — in : *Revue Méd. de l'Est*, n° 11, 1° juin 1934, p. 384).
- AMBERG E. et HEWITT R. S. — Tetanus antitoxin or phenobarbital deafness (*J. A. M. A.*, 105-585, 24-8-35).
- BERIEL et BARBIER. — Le rhumatisme gardénalique. (*La Presse Méd.*, n° 4, 13-1-34).
- BERIEL et MOREAU (Mlle). — Arthrite gardénalique. (*Sté Mle des hôp. de Lyon*. Sce 18 Fév. 1936. *J. de méd. de Lyon*, 391 309, 20 avril 1936).
- BIRCH C. A. — Joundice due to phenobarbital. (*Lancet*, 1 : 478-479, 29-2-36).
- CARRIÈRE G., HURIEZ Cl. et WILLOQUET P. — Etude expérimentale des injections intra-veineuses d'alcool au cours d'intoxication par le gardénal. (*Sté de biol. de Lille*. Sces 18 mars 16-4-34. *C. R. de la Sté de biol.*, T. CXVI, n° 18, p. 188).
- COLUCCI G. — Sulla intossicazione acuta da luminal e rete neuro-fibrillare di Donaggio (*Riv. du neuro.*, 7 : 665, oct. 1934).

- CREYX et RINGENBACH G. — Intoxication gardénalique massive. Traitement précoce, guérison (*Sté anatomo. Clin.* See 30 mai 1936. *C. R. Jour de méd. et de chir. de Bordeaux*, n° 25-27 sept. 1936).
- DENECHAU et BONHOMME. — Un nouvel exemple d'intoxication grave par le gardénal. Guérison par le traitement strychnique intensif (48 centigrammes) appliqués tardivement à la trentième heure par voie sous-cutanée et à la 60° par voie veineuse. Cure adjuvante de 21 cc de coramine intra-veineuse. (*Sté méd. des hôp. de Paris*, 15-12-33, n° 33, 25-12-33).
- HECKMANN M. — Luminalkrankheit unter dem bilde der dermatitis exfoliativa mit todlochen ausgang. (*Ztschr F. Kinderh.*, 57 : 358-360, 1935).
- KOHN-ABREST E., VILLARD H. et CAPUS L. — Présence de sulfocyanures dans l'organisme humain. Transformation post-mortem des veronal, dial, gardénal en composés cyanhydriques. Conséquences en toxicologie. (*C. R. acad. des sc.*, 190 : 281-284, 27 janv. 1930).
- MOURIQUAND, SEDALLIAN, WEILL Mlle et BRUNAT M. L. — Intoxication par le gardénal chez un enfant de 13 ans. Action de la transfusion. (*Sté méd. des hôp. de Lyon*, See 25-3-30).
- NAVILLE F. et GAUTIER P. — Toxidermie barbiturique. (*Rev. méd. de la Suisse Romane*, 55 : 697-700, 25 Aug. 1935).
- PASTEUR, VALLERY-RADOT. — Un cas de polynévrite barbiturique. (*Bull. et mém. de la Sté méd. des hôp. Paris*, 52 : 520-525, 30-3-36).

RAUBY. — Idiosyncrasie cutanée au gardénal. — (Thèse Lyon, 1934-1935).

SCARLETT E. P. et MACNAB D. S. — Poisoning from phenobarbital-luminal with report of fatal case and review of fatalities previously reported (*Cand. M. A. J.*, 33-635-641, déc. 1935).

SCHILLING V. — Versuche mit pyramidon luminal und ähnlichen mitteln zur nachprüfung der agrammlo-cytose frage. (*Med. Welt.*, 9 : 1808-1809, 14-12-35).

SCHNELLER J. — Ein fall von kombinierter vergiftung mit luminal und veronal. (*Deutsche. Ztschr. F. D. Gesgerichtl Méd.*, 25 : 225-226, 1936).

VUILLAUME. — Un nouveau cas de manie consécutive à l'emploi du Gardénal chez une épileptique syphilitique. (*Bull. de la Sté clin. de méd. Ment. Paris*, 1925, XIII, 29).

WEIG F. L. — Zur Luminalvergiftung. (*Deutsche med. Wchnschr.* Leipz. et Berl. 1925, LI, 272).

ANGLADE et DUHAMEL. — L'épidémie des suicides au gardénal sévit en province. (*Le concours médical*, 22-3-36).

SIGNORET H. — La gardénalite dans les temps modernes. (*Rev. mod. de med. et de chir.*, n° 3, mars 1935).

SANG DANS L'INTOXICATION BARBITURIQUE

- R. E. CARRATALA. — Modificaciones hematologicas determinadas por la intoxication barbiturica. Observaciones clinicas y experimentales (*Semana med.*, 2 : 402-405, 9 aug. 1934).
- R. E. CARRATALA. — Modificaciones hematologicas determinadas por la intoxication barbirutica. Observaciones clinicas y experimentales. (*Rev. asoc. med. argent.*, 48 : 1166-1172, oct. 1934).
- F. CORELLI. — Eziologia et terapia delle agranulocitosi sull' importanza eziologica del pramictone dei barburitia e del chinino. (L'épatoterapia parenterale nelle agranulocitosi primarie et secondarie. (*Hæmatologica*, 15 : 663-695, 1934).
- CONSOLI et MONTANO. — Les altérations du sang dans les intoxications. (*Archiv. ital. de Biol.*, Turin, 1910, II Liv. p. 283).
- E. FEER. — Zur lymphatischen Reaktion beim kinde Ein Fall von alcukie nach Niwanol. (*Monatschr f. kinderh.*, 42 : 157-159, 1929).
- FLANDIN, JOLY et CERLOTTI. — La signification pronostique de la fièvre et des réactions leucocytaires dans les intoxications barbituriques. (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 17-11-33, n° 29, 27-11-33).
- FRETWURST et VOSS. — Données du sang et du liquide. C. R. dans l'intoxication par les barbiturates. (*Klinische Wochenschrift*, 25 janvier 1936, p. 126).

- K. E. GREINACHER. — Vorübergehende Glykosurie bei veronal vergiftunchne Blutzuckenerkhöhung. (*Deutsches arch. f. Klin. méd.*, 160-173-176, 1928).
- J. HENRION. — Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire sous l'influence de certaines actions toxiques ou médicamenteuses. (Thèse Paris, 1928, n° 517).
- C. HOLTEN. — Special report of american medical association council on Pharmacy and chemistry on relation of amidopyrine and barbiturates to agranulocytosis. (*Ugesk. f. Laeger*, 96 : 828-829, 26 July 1934).
- Mc. ELLROY W. S. — Mehemoglobinemia due to bromo-setzer poisoning. (*J. Am. M. ass.*, Chicago, 1919, IXXIII, 1927).
- KOHN-ABREST L., CAPUS, H. DESOILLE et Mlle H. VILLARD. — Deux nouveaux cas d'intoxication massive par les dérivés barbituriques avec formation de dérivés cyanhydriques dans le sang. (*Soc. méd. des hôp.*, 14 février 1930).
- F. W. MADISON, T. L. SQUIER. — Etiology of primary granulocytopenia. (Agranulocytic angina). (*J. A. M. A.*, 102 : 755-759, 10 mars 1934).
- J. MAILLARD, F. LEVY FIEHRER. — Les éruptions dues aux dérivés barbituriques en particulier au cours du traitement de l'épilepsie. (Considérations sur l'intoxication barbiturique. (*Monde Médical*, Paris, XLIII, p. 74, 1° février 1933).
- MAILLARD et Mlle JAMNET. — Anémie barbiturique (*Paris médical*, 23 oct. 1937, p. 325).

- C. L. RANDALL. — Severe granulopenia following use of barbiturates and amidopyrine, report of case. (*J. A. M. A.*, 102 : 1137-1138, 7 avril 1934).
- C. RANDALL. — Agranulocytoses dues aux barbiturates et à l'amidopyrine. (*The Journal of the american medical association*, vol. CII, n° 14, 7 avril 1934. (*Presse Médicale*, n° 97, 5-12-1934).
- J. RAON. — Von Barbitutursäure — präparaten hervorgerufene morphologische Veränderungen des Blutes. (*Acta Med. Scandinav. Supp.*, 78, pp. 626-629, 1936).
- G. H. ROGER. — Action des poisons sur le sang. Vol. VI, p. 31. (*Nouveau traité de médecine Roger Widal Teissier*, Paris, Masson, 1925).
- P. T. RANSON. — Case of agranulocytic angina. (*Lancet*, I : 609-march. 16 : 1935).
- I. P. SAINT-GERMAIN. — Considérations sur un cas d'agranulocytose. (Barbiturisme). (*Union med. du Canada*, 641-763-767, July 1935).
- E. STETTNER. — Über die Nirvanolkranheit Beitrag zur pharmakologischen Wirkung des Nirvanols hämatologische studie Vorläufige Mitteilung (*Ztschr f Kinderh.*, 45 : 445-461, 1928).
- A. TARDIEU. — Intoxication aiguë par le Véronal et les autres dérivés de Malonylurée (Barbiturisme). (Thèse Paris, 1924, n° 511).
- Barbiturisme. Formes cliniques. Réactions chimiques. Traitement. (*Journal méd. français*. XVII, p. 364, novembre 1928).

- TURLEY et SHOMAKER. — Report of experiments as to effect of some drugs (barbital compounds) on blood picture. (*Journ. O. Klahoura Med. Ass. Muskogee*, XXIII, décembre 1930, p. 403).
- C. H. WATKINS. — Possible rôle of barbiturates and amidopyrine in causation of leukopenic states. (*Proc. staff. Meet Mayo clin.*, 8 : 713-714, 22-11-33).
- C. H. WATKINS. — Agranulocytic angina. (*Tr. am. acad. Ophth.*, 39 : 292-301, 1934).
- L. WECHLER. — Durch nirvanol bedingte veränderungen im blut bild. (*Med. Klin.*, 32 : 640-642, 8 mai 1936).
- X... — Relation of amidopyrine and barbiturie acid derivatives to granulocytopenia ; report of council on Pharmacy and chemistry. (*J. A. M. A.*, 102 : 2183-2184, 30 June 1934).
-

